

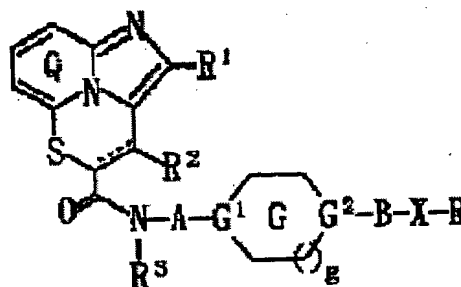
LIPID REDUCING

Patent number: JP11228416
Publication date: 1999-08-24
Inventor: SUGIYAMA YASUO; TAKATANI MUNEO; KAWAMOTO TETSUJI
Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD
Classification:
- International: A61K31/54; A61K31/00; A61K31/00; A61K45/00
- european:
Application number: JP19980300747 19981022
Priority number(s):

Abstract of JP11228416

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a lipid reducing drug showing an excellent lipid reducing action in the blood, without a notable side-effect, by combining a new type of specific hypolipidemic drug, based on, e.g. a function of increasing low-density lipoprotein acceptor, with a hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reducing enzyme inhibiting compound.

SOLUTION: This drug is composed of (A) a compound shown by the formula [Q ring is a pyridine ring; R<1> and R<2> are each H, a halogen or the like; A is a bond or divalent hydrocarbon; one of G<1> and G<2> is N and the other is CH or N; (g) is 0 to 2; B is a divalent hydrocarbon; X is O, S or the like; R is a hydrocarbon or heterocyclic ring; and R<3> is H or a hydrocarbon] or its salt, and (B) a hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reducing enzyme inhibiting compound. The preferable combination is N-[1-(3-phenylpropane-1-yl) piperidine-4-yl]-5-thia-1,8b-diazaacenaphthylene-4-carboxamide or its salt as the component A and pravastatin or its salt as the component B.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-228416

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月24日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 31/54

6 0 3

A 6 1 K 31/54

6 0 3

31/00

6 0 3

31/00

6 0 3 L

6 4 3

6 4 3 L

6 4 3 D

45/00

45/00

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-300747

(22) 出願日 平成10年(1998)10月22日

(31) 優先権主張番号 特願平9-291024

(32) 優先日 平 9 (1997)10月23日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 杉山 泰雄

兵庫県川西市大和東5丁目7番2号

(72) 発明者 高谷 宗男

京都府京都市右京区谷口園町6番地の1

(72) 発明者 川本 哲治

大阪府寝屋川市中木田町26番2-B203号

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

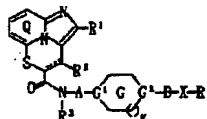
(54) 【発明の名称】 脂質低下剤

(57) 【要約】

【課題】 重篤な副作用を示さずに優れた血中脂質低下作用を有する脂質低下剤を提供する。

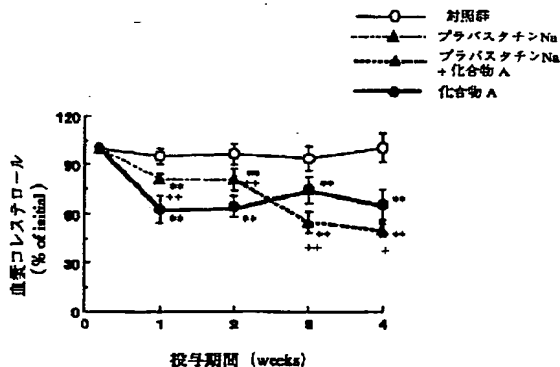
【解決手段】 式 (I)

【化1】



(I)

〔Q環は置換されていてもよく、R¹及びR²はH、ハロゲン、OH、炭化水素又はアシル、AはCON(R⁴)、CO又はN(R⁴)を介していてもよい、結合手又は2価の炭化水素、G¹及びG²の一方はN、他方はCH又はNを、G環は置換されていてもよく、gは0、1又は2、Bは2価の炭化水素、Xは結合手、O、S、N(R⁵)CO、CON(R⁵)、CO又はN(R⁵)を、Rは炭化水素又は複素環、R³、R⁴及びR⁵はH又は炭化水素を示す。〕で表される化合物又はその塩及びHMG-CoA還元酵素阻害化合物を組み合わせる脂質低下剤。

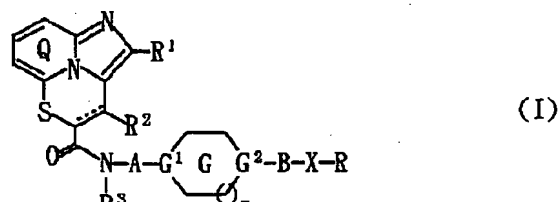


△△ p<0.01 vs 対照群 + p<0.05 vs 化合物A
 △△ p<0.01 vs 化合物A

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、Q環は置換されていてもよいピリジン環を、 R^1 及び R^2 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はアシル基を、

【化2】

----- は単結合又は二重結合を、

Aは $-\text{CON}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{CO}-$ 又は $-\text{N}(\text{R}^4)-$ を介していてもよい、結合手又は置換されていてもよい2価の炭化水素基を、 G^1 及び G^2 のうち一方はN、他方はCH又はNを、G環は置換されていてもよく、gは0、1又は2を、Bは置換されていてもよい2価の炭化水素基を、Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{CO}-$ 又は $-\text{N}(\text{R}^5)-$ を、Rは置換されていてもよい炭化水素基又は置換されていてもよい複素環基を、 R^3 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩及びヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害化合物を組み合わせる脂質低下剤。

【請求項2】Q環が無置換、

【化3】

----- が二重結合、

R^1 及び R^2 がそれぞれ水素原子又はハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基若しくは C_{1-6} アルキルチオ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、Aが結合手、 G^1 がCH、 G^2 がN、G環が無置換、gが1、Bが C_{1-6} アルキレン基、Xが結合手又は酸素原子、Rがシアノ基で置換されていてもよいフェニル基、及び R^3 が水素原子である請求項1記載の脂質低下剤。

【請求項3】式(I)で表わされる化合物がN-[1-(3-フェニルプロパン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレン-4-カルボキサミドである請求項1記載の脂質低下剤。

【請求項4】ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害化合物が(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-7[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリルオキシ]-1, 2, 6, 7, 7, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸又はその塩である請求項1記載の脂質低下剤。

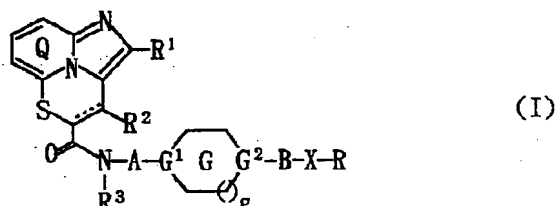
【請求項5】N-[1-(3-フェニルプロパン-1-イ

ル)ピペリジン-4-イル]-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレン-4-カルボキサミド又はその塩及び(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-7[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリルオキシ]-1, 2, 6, 7, 7, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸又はその塩を組み合わせてなる請求項1記載の脂質低下剤。

【請求項6】高脂血症治療剤である請求項1記載の脂質低下剤。

【請求項7】式

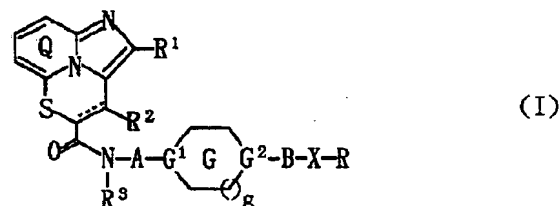
【化4】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩及びヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害化合物を含有することを特徴とする脂質低下剤。

【請求項8】脂質低下剤としてヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害化合物と組み合わせるための式

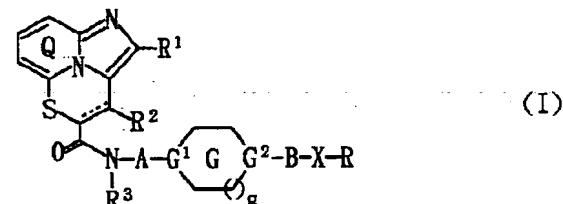
【化5】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の使用。

【請求項9】脂質低下剤として式

【化6】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と組み合わせるためのヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、縮合型イミダゾピリジン誘導体及びヒドロキシメチルグルタリルコエンザ

イムA還元酵素阻害化合物を組み合わせる新規な脂質低下剤に関する。

【0002】

【従来の技術】高コレステロール血症、高トリグリセリド血症等の高脂血症が、高血圧、喫煙とともに心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等の動脈硬化性疾患の三大危険因子であることは、数多くの疫学調査によって明らかにされている。従って、血中コレステロール値や血中トリグリセリド値等の血中脂質レベルを適切にコントロールすることは、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患の予防又は治療に極めて重要である。血中コレステロール値を低下させる薬剤としては、コレステラミン (Cholestyramine)、コレステポール (Colestipol) 等の胆汁酸を捕捉してその吸収を阻害するもの (例えば米国特許第4027009号に開示)、メリナミド (Melinamide) (フランス特許第1476569号に開示) 等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素 (ACAT) を阻害してコレステロールの腸管吸収を抑制するもの、さらに最近では3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA (HMG-CoA) 還元酵素を阻害するロバスタチン (Lovastatin) (米国特許第4231938号に開示)、シンバスタチン (Simvastatin) (米国特許第4231938号、米国特許第4444784号に開示)、プラバスタチン (Pravastatin) (米国特許第4346227号に開示) 等のコレステロールの生合成を抑制する薬剤が注目されている。しかし、HMG-CoA還元酵素阻害薬は、単独では重症の高コレステロール血症患者、肥満等の心臓病の危険因子を有する高脂血症患者や心臓病を発症した患者の治療にはその効果が十分とは言えず、またHMG-CoA還元酵素を阻害するとコレステロールの生合成以外に、ユビキノ、ドリコール又はヘムAのような、その他の生体に必要な成分の生合成も阻害されるため、それらに起因する副作用が懸念され、十分に満足できる薬剤ではない。また、血中トリグリセリド値を強く低下させる薬剤としては、ベザフィブラート、フェノフィブラート、ジェムフィブロジル等のフィブリン酸誘導体、ニコチン酸誘導体等が知られている。一方、高脂血症患者においては年齢や性別によっても異なるが、主にコレステロール高値のIIa型が26~59%、主にトリグリセリド高値のIV型が15~52%、またコレステロールもトリグリセリドも高値のIIb型が18~33%を占めている (medicina, vol. 32, no. 4, p679-681 (1995))。血中コレステロール及び血中トリグリセリドの両者が高値のIIb型を中心とした高脂血症患者に対しては、HMG-CoA還元酵素阻害薬とフィブリン酸誘導体を併用する治療法が最も効果的と考えられている。しかしながら、HMG-CoA還元酵素阻害薬は、単独で、あるいはフィブリン酸誘導体やニコチン酸誘導体等との併用により、重篤なミオパチー等の副作用をもたらすことが知られており、さらに、コレステラミンとの併

用ではHMG-CoA還元酵素阻害薬の吸収は阻害されることが知られている (medicina, vol. 32, no. 4, p750-752 (1995))。このように、特にIIb型に代表される混合型高脂血症、重症の高コレステロール血症、危険因子を有する高脂血症あるいは心臓病を発症した患者の高脂血症治療に対して、既存の脂質低下薬は単独では不十分であり、また脂質低下薬の併用は副作用又は相互作用のために困難な状況にある。

【0003】一方、肝低密度リボタンパク質 (LDL) 受容体は、コレステロール恒常性に主要な役割を果たしている。LDLの形態で循環しているコレステロールは、非常に特異的なLDL受容体により血漿から除去され、受容体仲介細胞内取込みにより細胞内に取込まれる。細胞内に取込まれると、LDL粒子はリソソームで分解され、それによりコレステロールが遊離され、遊離コレステロールの細胞内濃度を高める。増加した遊離コレステロール濃度は肝細胞に信号を送ってコレステロール生合成経路中のキー酵素の遺伝子の転写速度を低下させ、新規コレステロール合成の低下を生ずる。また、LDL受容体 mRNA及びタンパク質は細胞内に増加したコレステロールによりダウンレギュレートされ、増加したLDLコレステロールを血漿から除去する肝臓の能力が低下する。従って、LDL受容体を独立にアップレギュレートする機構は血漿コレステロール濃度を一層大きく低下させると予想され、LDL受容体をアップレギュレートするような薬剤は、新たな血中脂質低下剤となり得る可能性がある。

【0004】

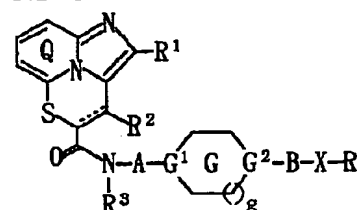
【発明が解決しようとする課題】従来では治療が困難であった高脂血症に対して、重篤な副作用を示さずに、より十分な血中脂質レベルのコントロールが可能な脂質低下剤が望まれている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、低密度リボタンパク (LDL) 受容体増加作用等に基づく新しいタイプの脂質低下剤として有用な縮合型イミダゾピリジン誘導体と、HMG-CoA還元酵素阻害作用を有する化合物とを初めて具体的に組み合わせることにより、その組み合わせが重篤な副作用を示さずに優れた血中脂質低下作用を有することを見出し、本研究を完成するに至った。すなわち本発明は

(1) 式

【化7】



(I)

〔式中、Q環は置換されていてもよいピリジン環を、R

¹及びR²はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい水酸基(ヒドロキシ基)、置換されていてもよい炭化水素基又はアシル基を、

【化8】

..... は単結合又は二重結合を、

Aは-CON(R⁴)-、-CO-又は-N(R⁴)-を介していてもよい、結合手又は置換されていてもよい2価の炭化水素基を、G¹及びG²のうち一方はN、他方はCH又はNを、G環は置換されていてもよく、gは0、1又は2を、Bは置換されていてもよい2価の炭化水素基を、Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、-N(R⁵)CO-、-CON(R⁵)-、-CO-又は-N(R⁵)-を、Rは置換されていてもよい炭化水素基又は置換されていてもよい複素環基を、R³、R⁴及びR⁵はそれぞれ水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示す。)で表される化合物(以下、化合物(I)と略称する)又はその塩である縮合型イミダゾピリジン誘導体及びヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害化合物を組み合わせてなる脂質低下剤、(2)Q環が無置換、

【化9】

..... が二重結合、

R¹及びR²がそれぞれ水素原子又はハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基若しくはC₁₋₆アルキルチオ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、Aが結合手、G¹がCH、G²がN、G環が無置換、gが1、BがC₁₋₆アルキレン基、Xが結合手又は酸素原子、Rがシアノ基で置換されていてもよいフェニル基、及びR³が水素原子である前記(1)記載の脂質低下剤、

【0006】(3)式(I)で表わされる化合物がN-[1-(3-フェニルプロパン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレン-4-カルボキサミドである前記(1)記載の脂質低下剤、(4)ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害化合物が(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-7[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリルオキシ]-1, 2, 6, 7, 7, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸又はその塩である前記(1)記載の脂質低下剤、(5)N-[1-(3-フェニルプロパン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレン-4-カルボキサミド又はその塩及び(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-7[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリルオキシ]-1, 2, 6, 7, 7, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸又はその塩を組み合わせてなる前記(1)記載の脂質低下剤、(6)高脂血症治療剤である前記(1)記載の脂質低下剤、

(7)化合物(I)又はその塩及びヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害化合物を含有する

ことを特徴とする脂質低下剤、(8)脂質低下剤としてヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害化合物と組み合わせるための化合物(I)又はその塩の使用、及び(9)脂質低下剤として化合物(I)又はその塩と組み合わせるためのヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害化合物の使用等に関する。

【0007】本発明で用いられる化合物(I)又はその塩について、以下に詳細に説明する。上記式(I)中、Q環は置換されていてもよいピリジン環を示す。Q環で示される「ピリジン環」が有していてもよい「置換基」としては、例えば(i)ニトロ基、(ii)ヒドロキシ基、(iii)シアノ基、(iv)カルバモイル基、(v)モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル等)、(vi)カルボキシル基、(vii)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル等)、(viii)スルホ基、(ix)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(x)C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、(xi)フェノキシ基、ナフトキシ基、ベンジルオキシ基、(xii)ハロゲノフェノキシ基(例えば、o-, m-又はp-クロロフェノキシ、o-, m-又はp-ブロモフェノキシ等)、(xiii)C₁₋₆アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、(xiv)メルカプト基、(xv)フェニルチオ基、(xvi)ピリジリチオ基、(xvii)C₁₋₆アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、フェニルスルフィニル基、(xviii)C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、フェニルスルホニル基、(xix)アミノ基、(xx)C₁₋₃アシルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等)、(xxi)モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(xxii)C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(xxiii)C₁₋₆ハロゲノアルキル基(例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル等)等が用いられる。Q環は、これらの置換基を置換可能な位置に1ないし3個有していてもよい。Q環としては、無置換の場合が好ましい。上記式(I)中、R¹及びR²はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はアシル基を示す。

【0008】 R^1 又は R^2 で示される「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が用いられる。 R^1 又は R^2 で示される「置換されていてもよい水酸基」の置換基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい(i) C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(ii) フェニル基、(iii) C_{7-10} アラルキル基(例えば、ベンジル等)、(iv) ホルミル基、(v) C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル等)、(vi) フェニルオキシカルボニル基(例えば、ベンゾオキシカルボニル等)、(vii) C_{7-10} アラルキルオキシ-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、(viii) ピラニル基、(ix) フラニル基、(x) シリル基等が用いられる。これらの基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等)、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基(例えば、ベンジル等)、ニトロ基等の1ないし4個が用いられる。 R^1 又は R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基等が用いられる。該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等の「直鎖状又は分枝状の C_{1-15} アルキル基」及び、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の「 C_{3-8} シクロアルキル基」等が用いられる。

【0009】該「直鎖状又は分枝状の C_{1-15} アルキル基」及び「 C_{3-8} シクロアルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i) ニトロ基、(ii) ヒドロキシ基、(iii) シアノ基、(iv) カルバモイル基、(v) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル等)、(vi) カルボキシ基、(vii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル等)、(viii) スルホ基、(ix) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(x) C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、(xi) フェノキシ基、(xii) ハロゲンフェノキシ基(例えば、o-, m-又はp-クロロフェノキシ、o-, m-又はp-ブロモフェノキシ等)、(xiii) C_{1-6} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチ

オ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ等)、(xiv) メルカプト基、(xv) フェニルチオ基、(xvi) ビリジルチオ基、(xvii) C_{1-6} アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、(xviii) C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、(xix) アミノ基、(xx) C_{1-3} アルカノイルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等)、(xxi) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(xxii) 4ないし6員環状アミノ基(例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニル等)、(xxiii) C_{1-3} アルカノイル基(例えば、ホルミル、アセチル等)、(xxiv) ベンゾイル基及び(xv) 5ないし10員複素環基(例えば、2-又は3-チエニル、2-又は3-フリル、3-, 4-又は5-ピラゾリル、2-, 4-又は5-チアゾリル、3-, 4-又は5-イソチアゾリル、2-, 4-又は5-オキサゾリル、1,2,3-又は1,2,4-トリアゾリル、1H-又は2H-テトラゾリル、2-, 3-又は4-ビリジニル、2-, 4-又は5-ビリミジニル、3-又は4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリルインドリル等)等が用いられる。該「アルキル基」及び「シクロアルキル基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし5個(好ましくは1ないし3個)有していてもよい。

【0010】該「アルキル基」の好ましいものとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の直鎖状又は分枝状の C_{1-6} アルキル基等が挙げられ、該「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい好ましい置換基としては、例えば前記のようなハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ビリジルチオ基等の1ないし3個が用いられる。該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3-ブテニル、3-オクテニル、9-オクタデセニル等の「 C_{2-18} アルケニル基」等が用いられる。該「アルケニル基」が有していてもよい置換基としては、前記した「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様の置換基が1ないし3個用いられる。該「アルケニル基」の好ましいものとしては、例えばビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等が挙げられる。該「 C_{2-6} アルケニル基」が有していてもよい好ましい置換基としては、例えば前記した「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい置換基と同様の置換基が1ないし3個用いられる。該「アラルキル基」としては、例えば C_{7-16} アラルキル基等が用いられ、例えばベンジル、

フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル等のフェニル-C₁₋₆アルキル基及び、例えば(1-ナフチル)メチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル等のナフチル-C₁₋₆アルキル基等が用いられる。

【0011】該「アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(ii)C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(iii)C₂₋₆アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル等)、(iv)C₁₋₆アルカノイル基(例えば、ホルミル、アセチル等)、(v)C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、(vi)ニトロ基、(vii)シアノ基、(viii)ヒドロキシ基、(ix)C₁₋₄アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル等)、(x)カルバモイル基、(xi)モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル等)、(xii)モノ-又はジ-C₂₋₆アルケニルカルバモイル基(例えば、N-ビニルカルバモイル等)等が挙げられ、該「アラルキル基」は置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし4個(好ましくは1ないし3個)有していてもよい。

【0012】該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル(anthryl)等の芳香族単環式、2環式又は3環式のC₆₋₁₄アリール基等が用いられる。好ましくは、フェニル基等が用いられる。該「アリール基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(ii)C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(iii)C₁₋₆ハロゲノアルキル基(例えば、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、トリクロロメチル等)、(iv)C₁₋₆ハロゲノアルコキシ基(例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ等)、(v)C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、(vi)C₁₋₆アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ等)、(vii)ヒドロキシ基、(viii)カルボキシ基、(ix)シアノ基、(x)ニトロ基、(xi)アミノ基、(xii)モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(xiii)ホルミル基、(xiv)メルカプト

基、(xv)C₁₋₆アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ヘキサノイル等)、(xvi)C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル等)、(xvii)スルホ基、(xviii)C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、(xix)カルバモイル基、(xx)モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル等)、(xxi)オキシ基、(xxii)チオキシ基等が挙げられ、該「アリール基」は置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし4個、好ましくは1又は2個有していてもよい。オキシ基を有するアリール基としては、例えばベンゾキノニル、ナフトキノニル、アンスラキノニル等が挙げられる。

【0013】R¹又はR²で示される「アシル基」としては、例えばカルボン酸から導かれるアシル基等が用いられ、例えばアルコキシカルボニル基、アルキルカルバモイル基、アルカノイル基等が用いられる。該「アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、tert-ペンチルオキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシカルボニル基等が用いられる。該「アルキルカルバモイル基」としては、例えばN-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等のモノ-C₁₋₆-N-アルキルカルバモイル基及び、例えばN,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N,N-ジプロピルカルバモイル、N,N-ジブチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル等のジ-C₁₋₆-N,N-ジアルキルカルバモイル基及びジアルキル部が一緒になって形成される4ないし6員環状カルバモイル基(例えば、1-アゼチニルカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル等)等が用いられる。該「アルカノイル基」としては、例えばホルミル基、C₁₋₉アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヒバロイル、ヘキサノイル等)等のC₁₋₁₀アルカノイル基等が用いられる。該「アシル基」は、さらに前記した「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様の置換基を1ないし3個有していてもよい。

【0014】R¹及びR²としては、例えばそれぞれ水素原子又はハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基若しくはC

C_{1-6} アルキルチオ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基等が好ましい。より具体的には、(1) R^1 及び R^2 が水素原子、(2) R^1 が C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} アルキルチオ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくはメトキシメチル、メチルチオメチル、メチル等)で、 R^2 が水素原子、(3) R^1 が水素原子で、 R^2 がハ

上記式(I)中、 ----- は単結合又は二重結合を示す。

5-チア-1,8b-ジアザアセナフチレン骨格の3位と4位間の結合としては、二重結合が好ましい。上記式(I)中、 R^3 は水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示す。 R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記した R^1 又は R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。 R^3 としては、水素原子が好ましい。上記式(I)中、Aは $-\text{CON}(R^4)-$ 、 $-\text{CO}-$ 又は $-\text{N}(R^4)-$ を介していてもよい、結合手又は置換されていてもよい2価の炭化水素基を示す。

【0015】Aで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」の「2価の炭化水素基」とは、例えば C_{1-15} アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン等)、 C_{2-16} アルケニレン基(例えば、ビニレン、プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン等)、 C_{2-16} アルキニレン基(例えば、エチニレン、プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、1-ペンチニレン、2-ペンチニレン、3-ペンチニレン等)等の2価の鎖状炭化水素基、フェニレン基あるいはそれらの組み合わせたもの等が挙げられ、中でも例えば C_{1-15} アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン等)、 C_{2-16} アルケニレン基(例えば、ビニレン、プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン等)等が好ましい。該「2価の鎖状炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、ヒドロキシ基、オキソ基、アミノ基、ハロゲン原子等が挙げられ、なかでも、置換されていてもよいアルキル基が好ましい。該「ハロゲン原子」、該「置換されていてもよいアルキル基」の「アルキル基」、該「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」、及びそれぞれの置換基は、それぞれ R^1 又は R^2 で示される「ハロゲン原子」及び「置換されていてもよい炭化水素基」の例として前記したものと同様のものが用いられる。

【0016】該「フェニレン基」は置換基を有していてもよく、その置換基として例えば(i)ハロゲン原子

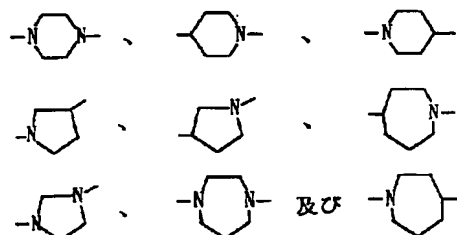
ロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくはトリフルオロメチル等)である場合等が好ましく、特に R^1 及び R^2 が水素原子である場合が好ましい。

【化10】

(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(ii) C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(iii) C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、(iv) C_{1-6} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等)、(v)ヒドロキシ基、(vi)カルボキシ基、(vii)シアノ基、(viii)ニトロ基、(ix)アミノ基、(x)モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(xi)ホルミル基、(xii)メルカプト基、(xiii) C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、(xiv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、(xv)スルホ基、(xvi) C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等)、(xvii)カルバモイル基及び(xviii)モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル等)等から選ばれる1ないし4個が用いられる。ここで、Aで示される「2価の炭化水素基」は、この末端あるいは間に $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}(R^4)-$ 、 $-\text{N}(R^4)-$ (R^4 は水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示す)を介していてもよい。 R^4 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記した R^1 又は R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

【0017】Aとしては、例えば結合手が好ましい。上記式(I)中、 G^1 及び G^2 のうち一方はN、他方はCH又はNを、gは0、1又は2を示し、G環は置換されていてもよい。G環としては、具体的には

【化11】



等が用いられる。G環が有していてもよい「置換基」と

しては、前記したQ環が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。G環としては、G¹がCH、G²がN、gが1、G環が無置換のもの、すなわち



【化12】
等が好ましい。上記式(I)中、Bは置換されていてもよい2価の炭化水素基を示す。

【0018】Bで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」としては、前記したAで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」と同様のものが用いられる。Bとしては、例えばC₁₋₁₅アルキレン基が好ましく、中でもC₁₋₆アルキレン基（例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等、より好ましくはプロピレン等）等が好ましい。上記式(I)中、Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、-N(R⁵)CO-、-CON(R⁵)-、-CO-又は-N(R⁵)-（R⁵は水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示す）を示す。R⁵で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記したR¹又はR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。Xとしては、結合手、酸素原子及び硫黄原子等が好ましく、結合手及び酸素原子等がより好ましく、中でも結合手が好ましい。上記式(I)中、Rは置換されていてもよい炭化水素基又は置換されていてもよい複素環基を示す。Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記したR¹又はR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。Rで示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員単環式複素環基あるいは酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし6個含む2環式複素環基等が用いられる。

【0019】該「複素環基」のうち、単環式複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5又は6員単環式芳香族複素環基、又は飽和あるいは不飽和の単環式非芳香族複素環基を意味し、例えばチエニル基（例えば、2-チエニル、3-チエニル等）、フリル基（例えば、2-フリル、3-フリル等）、ピラニル基、2H-ピロリル基、ピロリル基（例えば、2-ピロリル、3-ピロリル等）、イミダゾリル基（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル等）、ピラゾリル基（例えば、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル等）、イソチアゾリル基（例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル等）、イソオキサゾリル基（例えば、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル等）、ピリジル基（例えば、2-ピリジル、3-ピ

リジル、4-ピリジル等）、ピラジニル基、ピリミジニル基（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル等）、ピリダジニル基（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル等）等が用いられる。このような単環式複素環基は飽和又は部分的に飽和されていてもよく、該飽和又は部分飽和単環式複素環基として、例えばピロリジニル基（例えば、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル等）、ピロリニル基（例えば、2-ピロリン-3-イル等）、イミダゾニル基（例えば、2-イミダゾリン-4-イル等）、ピベリジニル基（例えば、2-ピベリジニル、3-ピベリジニル等）、ピベラジニル基（例えば、2-ピベラジニル等）、モルホリニル基（例えば、3-モルホリニル等）等が用いられる。

【0020】該「複素環基」のうち、2環式複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし6個含む2環式芳香族複素環基、又は飽和あるいは不飽和の2環式非芳香族複素環基の縮合環基を意味し、例えばベンゾジオキサニル基（例えば、1,4-ベンゾジオキサニル-2-イル等）、イソベンゾフラニル基（例えば、1-ベンゾフラニル等）、クロメニル基（例えば、2H-クロメン-3-イル等）、ベンゾチエニル基（例えば、2-ベンゾチエニル等）、インドリジニル基（例えば、2-インドリジニル、3-インドリジニル等）、イソインドリル基（例えば、1-イソインドリル等）、3H-インドリル基（例えば、3H-インドール-2-イル等）、インドリル基（例えば、2-インドリル等）、1H-インダゾリル基（例えば、1H-インダゾール-3-イル等）、プリニル基（例えば、8-プリニル等）、イソキノリル基（例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル等）、キノリル基（例えば、2-キノリル、3-キノリル等）、フタラジニル基（例えば、1-フタラジニル等）、ナフチリジニル（例えば、1,8-ナフチリジン-2-イル等）、キノキサリニル基（例えば、2-キノキサリニル等）、キナゾリニル基（例えば、2-キナゾリニル等）、シンノリニル基（例えば、3-シンノリニル等）等が用いられる。このような2環式複素環基は部分的に飽和されていてもよく、該部分飽和2環式複素環基としては、例えばイソクロマニル基（例えば、3-イソクロマニル等）、インドリニル基（例えば、2-インドリニル等）、イソインドリニル基（例えば、1-イソインドリニル等）、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-キノリル基、1,2,3,4-テトラヒドロ-3-イソキノリル基等が用いられる。該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばR¹又はR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」として前記した「アリール基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられ、置換基の数は1ないし4個（好ましくは1ないし3個）である。

【0021】Rとしては、置換されていてもよいC₆₋₁₄

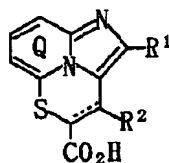
アリール基、置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル基又は置換されていてもよく、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし6個含む2環式芳香族複素環基又は飽和あるいは不飽和の2環式非芳香族複素環基等が好ましく、中でも置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（特にシアノ基で置換されていてもよいフェニル基等）等が好ましい。該「 C_{6-14} アリール基」、「2環式芳香族複素環基」及び「飽和あるいは不飽和の2環式非芳香族複素環基」が有していてもよい置換基としては、それぞれ R^1 及び R^2 として前記した「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としての「アリール」の「置換基」で述べたような基等が用いられ、このような置換基は置換可能な位置に1ないし5個置換していてもよい。該「 C_{7-16} アラルキル基」の置換基としては、 R^1 及び R^2 として前記した「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としての「アラルキル」の「置換基」で述べたような基等が用いられ、このような置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。

【0022】化合物(I)としては、例えばQ環が無置換、

【化13】

-----が二重結合、

R^1 及び R^2 がそれぞれ水素原子又はハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基若しくは C_{1-6} アルキルチオ基で置換され



(II)

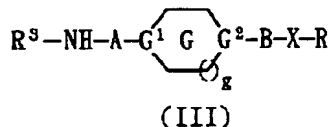
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

化合物(II)と化合物(III)の脱水縮合反応は、通常のアミド結合形成反応によって行うのが有利である。本アミド結合形成反応は、アミド形成試薬を単独で用いて反応を有利に進めることができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリノエチル)カルボジイミド、メソ-p-トルエンスルホネート、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アミド、シアノリン酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等が用いられる。アミド形成試薬の使用量は、化合物(II) 1当量に対し通常1当量ないし3当量である。また本アミド結合形成反応は、例えば2, 4, 5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2-ニトロフェノール、4-ニトロフェノール等のフェノール類、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、

ていてもよい C_{1-6} アルキル基、Aが結合手、 G^1 がC、H、 G^2 がN、G環が無置換、gが1、Bが C_{1-6} アルキレン基、Xが結合手又は酸素原子、Rがシアノ基で置換されていてもよいフェニル基、及び R^3 が水素原子である場合が好ましい。化合物(I)としては、特にN-[1-(3-フェニルプロパン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレン-4-カルボキサミド（以下、化合物Aと略称する）等が好ましい。また、化合物(I)の原料化合物も、前記と同様の塩が用いられるが、反応に支障のない限り特に限定されない。化合物(I)は、分子内に二重結合を有することもあるが、Z又はEの2種類の立体異性体が存在する場合、それら各々又はそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。化合物(I)は、オキソ基に関して、そのエノール型及びケト型の各々又はそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。化合物(I)は、分子内に不斉炭素を有することもあるが、R配位又はS配位の2種類の立体異性体が存在する場合、それら各々又はそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。化合物(I)は、水和物であっても、非水和物であってもよい。

【0023】本発明の化合物(I)は、例えば以下に示す方法又はそれに準ずる方法により合成することができる。

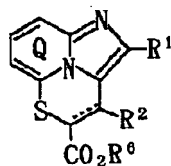
【化14】



(III)

N-ヒドロキシピペリジン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボジイミド等のN-ヒドロキシ化合物と例えばジシクロヘキシルカルボジイミド等を添加して、化合物(II)を縮合させ活性なエステル体に変換した後、化合物(III)と反応させても有利に進めることができる。フェノール類又はN-ヒドロキシ化合物の使用量は化合物(II) 1当量に対し通常1当量ないし3当量である。ジシクロヘキシルカルボジイミドの使用量は化合物(II) 1当量に対し通常1当量ないし3当量である。また本アミド結合形成反応は、化合物(II)を、例えばクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸ベンジル等の酸塩化物と反応させ混合酸無水物に変換した後、化合物(III)と反応させることによって有利に進めることができる。また、オキザリクロリド、塩化チオニル等の酸塩化物と反応させ、酸クロライドに変換した後、化合物(III)と反応させることによって反応を有利に進めることができる。酸塩化物の使用量は化合物(II) 1当量に対し通常1当量ないし3当量である。本アミド及びエステル結合形成反応は、

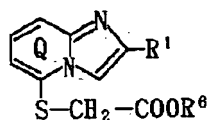
化合物(II) 1当量に対し化合物(III)を通常1当量ないし3当量反応させるのがよい。また本反応は、必要に応じて有機塩基、例えば三級アミン類(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルピリジン、N-メチルピペリジン等)等を添加して、反応を促進させることができる。このような反応促進剤の使用量は化合物(I) 1当量に対し通常1当量ないし大過剰(好ましくは1当量ないし10当量)である。反応は通常-30℃ないし+50℃の温度範囲で行われる。本反応は、無溶媒下



(IV)

〔式中、R⁶はカルボキシ基の保護基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

化合物(IV)の加水分解は、化合物(IV)を酸又は塩基で処理することにより行うことができる。即ち、化合物(IV)を酸(例えば、塩酸、硝酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸等)又は塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等)の水又は低級アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)溶液中、0ないし+100℃、好



(V)

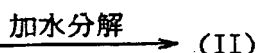
〔式中、E¹はハロゲン原子(例えば塩素等)又はR²-CO-O-(R²は前記と同意義を示す)を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

化合物(V)と化合物R²CO-E¹との反応は、化合物(V) 1当量に対して化合物R²CO-E¹を1ないし大過剰好ましくは1~10当量使用する。この際、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基を1ないし10当量用いてもよい。反応は-30℃から+100℃好ましくは+25ないし80℃で行うことができる。この際使用される溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等)、エーテル類(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、エステル類(例えば、酢酸メチル、酢酸エチル等)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等)等が挙げられる。反応時間は、通常10分間ないし24時間、好ましくは1ないし6時間である。閉環反応は、アシル体を無溶媒で+100ないし150℃に加熱することにより進行す

でも溶媒の存在下でも行うことができる。使用される溶媒は、反応に支障のない限り特に限定されず、例えばエーテル、トルエン、ベンゼン、クロロホルム、塩化メチレン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応時間は通常10分間ないし48時間、好ましくは1時間ないし24時間である。

【0024】化合物(II)は、例えば以下に示す方法等により合成することができる。

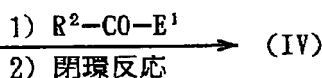
【化15】



ましくは+10ないし50℃で、0.5ないし50時間好ましくは1ないし5時間反応させることによって、行うことができる。酸又は塩基の強さとしては、1ないし10規定がよく、好ましくは2ないし5規定である。

【0025】R²がハロゲン原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はアシル基の場合、化合物(IV)は、例えば以下に示す方法等により合成することができる。

【化16】



る。あるいは無機塩類(例えば、水酸化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等)あるいは有機塩基(例えば、4-N,N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン等)を1ないし10当量用いて行うこともできる。反応は0ないし+150℃で行うことができる。この際使用される溶媒としては、例えばハロゲン化水素類(例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等)、エーテル類(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、エステル類(例えば、酢酸メチル、酢酸エチル等)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等)、有機酸無水物(例えば、無水酢酸等)等が挙げられる。反応時間は、通常10分間ないし24時間、好ましくは1時間ないし6時間である。

【0026】R²が水素原子の場合、化合物(IV)は、例えば以下に示す方法等により合成することができる。

【化17】



(V)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

前記反応において、化合物(V)又はその塩に対して、ヘキサメチレンテトラミンを1ないし大過剰、好ましくは1ないし10当量使用する。このとき使用する酸は、例えば無機酸(例えば、塩酸、硫酸、ほう酸等)、有機酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、メタンスルホン酸等)であり、好ましくは酢酸、ほう酸等を使用する。該酸の使用量は、例えば1ないし大過剰、好ましくは1ないし50当量である。このときの反応温度は、約0℃ないし200℃で、好ましくは約50℃ないし150℃である。このとき使用される溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等)、エーテル類(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、エステル類(例えば、酢酸メチル、酢酸エチル等)、プロトン性溶媒(例えば、メタノール、エタノール等)、非プロトン性極性溶媒(例えば、アセトニトリル等)等が挙げられる。この際、水が含まれていてもよい。好ましくは、酸と溶媒を兼ねた酢酸を使用する。反応時間は、通常10分ないし24時間、好ましくは1ないし15時間である。また、前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【0027】アミノ基の保護基としては、例えばホルミル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル等)、フェニルカルボニル基、C₁₋₆アルキルオキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、フェニルオキシカルボニル基(例えば、ベンゾオキシカルボニル等)、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、トリチル基、フタロイル基等が用いられる。これらはさらに置換基を有していてもよく、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ基等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。カルボキシル基の保護基としては、例えばC₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル基、トリチル基、シリル基等が用いられる。これらはさらに置換基を有していてもよく、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素

ヘキサメチレンテトラミン

(IV)

等)、ホルミル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ基等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

【0028】ヒドロキシ基の保護基としては、例えばC₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル基、C₇₋₁₀アラルキル基(例えば、ベンジル等)、C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル等)、フェニルオキシカルボニル基、C₇₋₁₀アラルキルオキシ-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、ピラニル基、フラニル基、シリル基等が用いられる。これらはさらに置換基を有していてもよく、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁₋₆アルキル基、フェニル基、C₇₋₁₀アラルキル基、ニトロ基等が用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。また、保護基の除去方法としては、それ自体公知又はそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法が用いられる。以上の方法によって得られる化合物

(I)は、例えば再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常分離手段により単離、精製することができる。かくして得られる化合物(I)が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法(例えば、中和等)によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体又は他の塩に変換することができる。さらに、化合物(I)が光学活性体である場合は、通常的光学分割手段により、S体、R体に分離することができる。本発明の化合物(I)又はその塩の製造原料は、塩を形成していてもよく、その塩は反応が進行する限り特に限定されないが、例えば前記化合物(I)が形成していてもよい塩等と同様の塩であってもよい。

【0029】本発明で用いられるヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)還元酵素阻害化合物としては、例えば以下のようなものが挙げられる。

(1)アラバスタチン((3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリルオキシ]-1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸)又はその塩

【化18】

(2)アトロバスタチン ($[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]-2-(4\text{-フルオロフェニル})$
 $-\beta, \delta\text{-ジヒドロキシ}-5-(1\text{-メチルエチル})-3\text{-フェニル}-4\text{-}$
 $(\text{フェニルアミノ})\text{カルボニル}]-1\text{H-ピロール}-1\text{-ヘプタン酸})$ 又はその

塩

(3)シンバスタチン ($(1\text{S}, 3\text{R}, 7\text{S}, 8\text{S}, 8\text{aR})-1, 2, 3, 7, 8, 8\text{a-ヘキサヒドロ}-3, 7\text{-ジメチル}-8-[2-[(2\text{R}, 4\text{R})\text{-テトラヒ}$
 $\text{ドロ}-4\text{-ヒドロキシ}-6\text{-オキソ}-2\text{H-ピラン}-2\text{-イル}] \text{エチル}]-1\text{-ナフチル } 2, 2\text{-ジメチルブ}$
 $\text{タノアート})$ 又はその塩

(4)ロバスタチン ($(1\text{S}, 3\text{R}, 7\text{S}, 8\text{S}, 8\text{aR})-1, 2, 3, 7, 8, 8\text{a-ヘキサヒドロ}-3, 7\text{-ジメチル}-8-[2-[(2\text{R}, 4\text{R})\text{-テトラヒ}$

$\text{ドロ}-4\text{-ヒドロキシ}-6\text{-オキソ}-2\text{H-ピラン}-2\text{-イル}] \text{エチル}]-1\text{-ナフタレニル } (\text{S})-2\text{-メ}$
 $\text{チルブチレート})$

(5)セリバスタチン ($(3\text{R}, 5\text{S}, 6\text{E})-7-[4-(4\text{-フルオロフェニル})-2, 6\text{-ジイソプロピル}$
 $-5\text{-メトキシメチル}-3\text{-ピリジル}]-3, 5\text{-ジヒ}$
 $\text{ドロキシ}-6\text{-ヘプテン酸})$ 又はその塩

【化19】

(6)フルバスタチン ($(\pm)-(3\text{R}^*, 5\text{S}^*, 6\text{E})-7-[3-(p\text{-フル}$
 $\text{オロフェニル})-1\text{-イソプロピルインドール}-2\text{-イル}]-3, 5\text{-ジヒ}$
 $\text{ドロキシ}-6\text{-ヘプテン酸})$ 又はその塩

これらの塩としては、前記した化合物(I)で用いられる塩と同様のもの等が挙げられる。また、これらの化合物は、公知の方法又はそれに準じた方法により製造することができる。

【0030】本発明は、前記した化合物(I)又はその塩及びHMG-C α A還元酵素阻害化合物から選ばれる2種ないし数種の成分を組み合わせてなることを特徴とし、ここで「組み合わせてなる」とは、例えば化合物(I)又はその塩とHMG-C α A還元酵素阻害化合物を脂質低下剤として同時にあるいは時間差をおいて別々に併用投与すること、又は両者を合剤の形で投与することを意味する。また、両者を組み合わせての使用は、脂質低下剤として化合物(I)又はその塩をHMG-C α A還元酵素阻害化合物と組み合わせるために用いてもよいし、またHMG-C α A還元酵素阻害化合物を化合物(I)又はその塩と組み合わせるために用いてもよい。化合物(I)又はその塩とHMG-C α A還元酵素阻害化合物の具体的な組み合わせとしては例えば以下のようものが挙げられる。

- (1)化合物A又はその塩とアラバスタチン又はその塩
(好ましくは化合物Aとアラバスタチンナトリウム塩)
- (2)化合物A又はその塩とアトロバスタチン又はその塩
(好ましくは化合物Aとアトロバスタチン1/2カルシウム塩)
- (3)化合物A又はその塩とシンバスタチン又はその塩
(好ましくは化合物Aとシンバスタチン)
- (4)化合物A又はその塩とロバスタチン又はその塩
(好ましくは化合物Aとロバスタチン)
- (5)化合物A又はその塩とセリバスタチン又はその塩
(好ましくは化合物Aとセリバスタチンナトリウム塩)
- (6)化合物A又はその塩とフルバスタチン又はその塩

(好ましくは化合物Aとフルバスタチンナトリウム塩)中でも好ましい組み合わせは、化合物A又はその塩とアラバスタチン又はその塩である。

【0031】

【作用】本発明の化合物(I)又はその塩とHMG-C α A還元酵素阻害化合物を組み合わせてなる脂質低下剤は、各々の成分を別々の製剤として併用投与する場合でも、あるいは合剤として投与する場合でも、原末のままでもよいが、通常製剤用担体、例えば賦形剤(例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等)、結合剤(例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化澱粉等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等)、矯味剤(例えば、甘味類、香料等)、安定剤(例えば、亜硫酸ナトリウム等)及び保存剤(例えば、パラベン類、ソルビン酸等)等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤は、化合物(I)又はその塩及びHMG-C α A還元酵素阻害化合物を疾病を治療及び予防するのに有効な量を適宜含有する。化合物(I)又はその塩及びHMG-C α A還元酵素阻害化合物の製剤中の含有量は、それぞれ通常製剤全体の0.1ないし100重量%である。また、これらの製剤は、活性成分として化合物(I)又

はその塩及びHMG-C_oA還元酵素阻害化合物以外の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。

【0032】剤形の具体例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法（例えば日本薬局方記載の方法等）に従って調製される。具体的には、錠剤の製造法は、化合物

(I) 又はその塩又は／及びHMG-C_oA還元酵素阻害化合物をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するか又は、化合物(I) 又はその塩又は／及びHMG-C_oA還元酵素阻害化合物をそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、又はあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、化合物(I) 又はその塩又は／及びHMG-C_oA還元酵素阻害化合物の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、又は化合物(I) 又はその塩又は／及びHMG-C_oA還元酵素阻害化合物の一定量を取り注射用の容器に密封して製することができる。

【0033】経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加剤することもできる。また、本発明の製剤は、徐放性製剤として用いることもできる。本発明の徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（o/w法、w/o/w法等）、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等）をそのまま、あるいはこのマイクロカプセル又は球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射又は埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

【0034】本発明の徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、Tween 80、HCO-60等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等）等とともに水性懸濁剤とするか、植物油（例えば、ゴマ油、コーン油等）あるいはこれにリン脂質（例えば、レシチン等）を混合したもの、又は中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール812等）とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。

【0035】本発明の徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約0.1ないし約300 μmであり、好ましくは、約1ないし約150 μm、さらに好ましくは約2ないし約100 μmである。マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。本発明の化合物(I) 又はその塩及びHMG-C_oA還元酵素阻害化合物を組み合わせてなる製剤は、優れた脂質低下作用を有し、低毒性で、重篤な副作用を示さないため医薬として有用である。それ故、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）において、これらの薬理作用に基づく疾患の予防治療薬として安全に用いることができる。すなわち、動脈硬化、高脂血症、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、不整脈、末梢血管疾患、血栓症、脾障害、心筋梗塞後遺症、心弁膜症等の治療又は予防に有用である。

【0036】化合物(I) 又はその塩及びHMG-C_oA還元酵素阻害化合物はコレステロール及びトリグリセリド低下作用を有している。従って、それらの生物学的性質を考えると、高脂血症、特に高トリグリセリド血症、高リポタンパク血症及び高コレステロール血症並びにそれから生じるアテローム性動脈硬化血管病変及びそれらの続発症、例えば、冠動脈疾患、脳虚血、動脈瘤、脳動脈硬化、末梢動脈硬化症、間欠性跛行、壊疽等の治療及び予防に特に適している。これらの疾患の治療において、化合物(I) 又はその塩及びHMG-C_oA還元酵素阻害化合物を組み合わせてなる脂質低下剤は、さらにその他の脂質低下薬又はコレステロール低下薬と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合、更に組み合わせが可能な成分としては、例えば、

(1) フィブラート類（例えば、クロフィブラート、ベ

ザフィブラート、ジェムフィブロジル、フェノフィブラート等)、ニコチン酸、その誘導体及び類縁体(例えば、アシビモックス、アプロコール等)、(2)胆汁酸結合樹脂(例えば、コレステラミン、コレステボール等)、コレステロール吸収を抑制する化合物(例えば、シトステロール、ネオマイシン等)、(3)スクアレニエボキシダーゼ阻害薬(例えば、NB-598及びその類縁化合物等)等が挙げられる。

【0037】更に別の可能な組み合わせ成分としては、オキシドスクアレニ-ラノステロールサイクラーゼ(例えば、デカリン誘導体、アザデカリン誘導体、インダン誘導体等)等が挙げられる。また、本発明の組み合わせでなる製剤は血糖低下作用を示し、肥満型糖尿病ラットにおいて血糖低下作用を示すことから、インスリン抵抗性を改善する。それらの生物学的性質を考えると、高血糖症及びそれから生じる続発症、例えば、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管障害並びにインスリン抵抗性及びそれから生じる、例えば高血圧症や耐糖能異常、さらにその続発症、例えば、心臓病、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療及び予防に特に適している。これらの疾患の治療において、本発明の製剤が予防治療のために使用されてもよく、またさらにその他の血糖低下薬または降圧薬と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合更に組み合わせが可能な成分としては、例えば、(1)インスリン製剤(例えば、ヒトインスリン等)、(2)スルホニルウレア剤(例えば、グリベンクラミド、グリクラジド等)、(3) α -グルコシダーゼ阻害剤(例えば、ボグリボース、アカルボース等)、(4)インスリン感受性増強剤(例えば、ピオグリタゾン、トログリタゾン等)、(5)アルドース還元酵素阻害剤(例えば、エパルレストアット、トルレストアット等)、グリケーション阻害剤(例えば、アミノグアニジン等)等が挙げられる。

【0038】更に降圧剤との組み合わせが可能であり、例えば、(1)利尿薬(例えば、フロセミド、スピロノラクトン等)、(2)交感神経抑制薬(例えば、アテノロール等)、(3)アンジオテンシンII拮抗薬(例えば、ロサルタン、カンデサルタン等)、(4)アンジオテンシンI変換酵素阻害薬(例えば、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル等)、(5)カルシウム拮抗薬(例えば、ニフェジピン、塩酸マニジピン等)等が挙げられる。加えて、本発明の組み合わせでなる製剤は、高カイルミクロン血症と関連する疾患、例えば、急性肺炎の予防治療に適している。肺炎発症の機序については、カイルミクロンによって肺毛細血管に微小血栓がおこる、あるいは高カイルミクロン血症のため肺リパーゼによってトリグリセリドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれて

いる。従って、本発明の組み合わせでなる製剤はトリグリセリド低下作用を有するので、単独で、または既知の治療法と組み合わせで肺炎の予防治療に使用し得る。本疾患の予防治療のために、本発明の組み合わせでなる製剤は経口投与または局所投与で、またそれらは単独であるいは既知の活性化化合物、例えば、アプロチニン、メタンスルホン酸ガベキサート、メタンスルホン酸ナファモスタート、シチコリンやウリナスタチン等と組み合わせで使用し得る。

【0039】本発明の組み合わせでなる製剤が更に注目に値する適用例として、続発性高脂血症が挙げられる。これには、糖尿病、インスリン抵抗性(シンドロームX)、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全等が含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症するが多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を増悪させ、いわゆる悪循環を形成しているといわれている。脂質低下作用から考えて、化合物(I)又はその塩及びHMG-C α A還元酵素阻害化合物の組み合わせはこれらの疾患の治療及び進展予防にも適しており、その際本発明の組み合わせは、既知の活性化化合物、つまり甲状腺機能低下症の治療薬との併用では、乾燥サイロイド、レボチロキシナトリウム、リオチロニンナトリウム等と、また腎疾患治療薬との併用では、アレドニゾロン、コハク酸メチルアレドニゾロンナトリウムフロセミド、ブメタニド、アゾセミド等とを更に組み合わせ、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0040】本発明の組み合わせでなる製剤が更に可能な用途としては、血栓形成の抑制が挙げられる。血中トリグリセリド値と血液凝固に関する第VII因子とは正相関し、 ω -3系脂肪酸の摂取によりトリグリセリドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセリド血症が血栓形成を促進するとも考えられている。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のVLDLが血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベータインヒビター分泌を強く増加させたことから、トリグリセリドが線溶能を低下させるとも考えられる。それ故、トリグリセリド低下作用から考えて、本発明の組み合わせは血栓形成の予防及び治療に適している。その際、本発明の組み合わせに、既知の治療薬、例えばジピリダモール、塩酸ジラゼブ、血栓溶解剤(例えば、ヘパリンナトリウム、ウロキナーゼ等)、抗血小板薬(例えば、アスピリン、スルフィンピラゾン、塩酸チクロピジン、シロスタゾール等)とを更に組み合わせ、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0041】本発明において、化合物(I)又はその塩及びHMG-C α A還元酵素阻害化合物を組み合わせでなる製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等によっても異なるが、例えば、動脈硬化治療剤又は高脂血症治療剤として、成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合、化合物(I)又はその塩(例

例えば化合物A)としては1日当たり0.2~50mg/day、好ましくは1.5~30mg/day、さらに好ましくは3.0~20mg/dayを1~数回(好ましくは1~2回)に分けて、HMG-CoA還元酵素阻害化合物としては1日当たり0.05~40mg/day、好ましくは0.05~10mg/dayを1~数回(好ましくは1~2回)に分けて、両者を組み合わせて投与するのが望ましい。HMG-CoA還元酵素阻害化合物の投与量はより具体的には、プラバスタチンナトリウムでは10~20mg/day、アトロバスタチン1/2カルシウム塩では10~40mg/day、シンバスタチンでは5~10mg/day、ロバスタチンでは20~40mg/day、セリバスタチンナトリウム塩では0.15~0.3mg/day、フルバスタチンナトリウム塩では20~40mg/dayである。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。また、化合物(I)又はその塩及びHMG-CoA還元酵素阻害化合物の1日当たりの投与量の比率は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等によっても異なるが、例えば化合物Aを1に対して、プラバスタチンナトリウムを0.5~7.0の比率で組み合わせるのがよい。また、本発明の徐放性製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等の他に、放出の持続時間等によっても種々異なるが、活性成分である化合物(I)又はその塩及びHMG-CoA還元酵素阻害化合物の有効濃度が体内で保持される量であれば特に制限されず、その投与回数は、1日ないし3日あるいは1週間ないし3カ月に1回等状況によって適宜選ぶことができる。

【0042】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに下記の試験例及び参考例で詳しく説明されるが、本発明はこれらに限定するものではない。以下の参考例中の「室温」は0ないし+30℃を示し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製する際の溶媒の比率は体積比(vol./vol.)であり、その他の定義は、次の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
 d : ダブルレット (doublet)
 t : トリプレット (triplet)
 q : カルテット (quartet)
 quint : クインテット (quintet)
 m : マルチプレット (multiplet)
 br : ブロード (broad)
 Hz : ヘルツ (Hertz)
 CDCl₃ : 重クロロホルム
 CD₃OD : 重メタノール
 DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
 CD₃COOD : 重酢酸
 D₂O : 重水

【0043】

【実施例】参考例1

N-[1-(3-フェニルプロパン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレン-4-カルボキサミド(化合物A)の合成

1) 5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレン-4-カルボン酸の合成

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-チオール12.0.02g(0.7991モル)、トリエチルアミン134ml(0.959モル)のエタノール500ml溶液に、室温でプロモ酢酸エチル88.6ml(0.799モル)を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去した後、残留物に酢酸エチルを加え、生じた沈殿(主にトリエチルアミン・塩酸塩)を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イルチオ)酢酸エチルを粗生成物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

褐色液体 収量199.7g

得られた粗(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イルチオ)酢酸エチル199.7g、ヘキサメチレンテトラミン224g(1.60モル)の酢酸500ml溶液を90℃で1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレン-4-カルボン酸エチルを粗生成物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

黒紫色固体 収量193.69g

得られた5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレン-4-カルボン酸エチル193.69gのエタノール1l溶液に水酸化ナトリウム62.9g(1.57モル)の水500ml溶液を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液にpH4~5になるまで、攪拌しながら濃塩酸約130mlを加え、生じた沈殿を濾過し、エタノール、アセトン、ジエチルエーテルで順次洗浄して、目的物を得た。

橙色固体 収量96.3g(収率55%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ: 5.97(1H, dd, J=6.6, 1.2Hz), 6.57-6.73(2H, m), 6.88(1H, s), 7.12(1H, s).

IR(KBr): 3413, 1632, 1338 cm⁻¹

【0044】2) 4-アミロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル・1/2硫酸水素カリウム塩の合成
 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン50g(262.8ミリモル)のメタノール500ml溶液に、5%パラジウム-炭素(含水)5gを加えて、水素圧5kg/cm²、35℃で15時間接触還元した。ろ過によって触媒のパラジウム-炭素を除いた後、減圧下濃縮して、4-アミロピペリジンを得た。この4-アミロピペリジンのトルエン(500ml)溶液に、ベンズアルデヒド(27.89g, 262.8ミリモル)を加え、Dea

n-starkトラップによって生成する水を除きながら、3時間加熱還流した。室温まで冷却した後、二炭酸tert-ブチル(63.08g, 289ミリモル)を約1時間でゆっくりと滴下し、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に室温で1規定の硫酸水素カリウム水溶液(290ml)を加え、2時間攪拌した。生じた結晶をろ過によって集め、水、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄して、無色の結晶として、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル・1/2硫酸水素カリウム塩(49.02g, 71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ : 1.47(s, 9H), 1.52-1.73(m, 2H), 2.01-2.18(m, 2H), 2.75-2.98(m, 2H), 3.41-3.59(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H).

IR (KBr): 1689, 1621, 1543, 1429, 1369, 1252, 1151, 1065, 862, 766, 617 cm^{-1}

【0045】3) N-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレンカルボキサミドの合成

5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレンカルボン酸12.88g(53.8ミリモル)のアセトニトリル(27ml)懸濁液に、N-ヒドロキシコハク酸イミド12.38g(107.6ミリモル)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩20.63g(107.6ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。次に、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル・1/2硫酸水素カリウム塩17.3g(64.5ミリモル)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン19.6g(128.7ミリモル)及びトリエチルアミン7.5ml(53.8ミリモル)のアセトニトリル(80ml)溶液を加え、64時間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、少量のエタノールと酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル 10%)で分離精製し、赤色の非晶物質として、N-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレンカルボキサミド22.48gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16-1.46(m, 2H), 1.26(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.93-2.02(m, 2H), 2.84-2.97(m, 2H), 3.87-4.21(m, 2H), 4.13(q, J=7.0Hz, 2H), 5.67(brd, J=8.0 Hz, 1H), 5.80(dd, J=1.8, 6.2Hz, 1H), 6.59-6.71(m, 3H), 7.05(s, 1H).

【0046】4) N-(ピペリジン-4-イル)-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレンカルボキサミド・二塩酸塩の合成

N-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレ

ンカルボキサミド22.48gに濃塩酸40mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液にエタノールを加え、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をエタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、橙色の結晶として、N-(ピペリジン-4-イル)-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレンカルボキサミド・二塩酸塩14.68g(73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.64-1.87(m, 2H), 2.03-2.19(m, 2H), 3.03-3.21(m, 2H), 3.42-3.58(m, 2H), 3.82-4.02(m, 1H), 5.98(d, J=7.0Hz, 1H), 6.60(d, J=9.2Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.78(dd, J=7.2, 9.2Hz, 1H), 6.98(s, 1H).

【0047】5) N-[1-(3-フェニルプロパン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレン-4-カルボキサミドの合成
N-(ピペリジン-4-イル)-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレンカルボキサミド・二塩酸塩12.0g(32.1ミリモル)とトリエチルアミン22.4ml(160.7ミリモル)のエタノール(160ml)溶液に室温で、3-フェニル-1-プロモプロパン5.9ml(38.8ミリモル)を加え、窒素雰囲気下で20時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル 20-40%)分離精製した。得られた結晶をエタノール(100ml)、クロロホルム(100ml)に溶かし、常圧下でクロロホルムを加熱留去させた。液量が約80mlになるまで濃縮した後、室温で放置し、生じた結晶をろ過によって集め、赤色の結晶として、N-[1-(3-フェニルプロパン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-5-チア-1, 8b-ジアザアセナフチレン-4-カルボキサミド7.04g(52%)を得た。

融点: 187-188°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.64(m, 2H), 1.75-2.21(m, 6H), 2.31-2.47(m, 2H), 2.63(t, J=7.7Hz, 2H), 7.79-2.96(m, 2H), 3.72-3.92(m, 1H), 5.75-5.80(m, 2H), 6.57-6.69(m, 1H), 7.03(s, 1H), 7.16-7.32(m, 5H).
元素分析値($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ として)

計算値: C, 68.87; H, 6.26; N, 13.39.

実測値: C, 68.62; H, 6.25; N, 13.42.

【0048】試験例1 血中脂質低下作用

〔試験方法〕6歳以上の15頭のカニクイザルを、(1)対照群、(2)アラバスタチンナトリウム(アラバスタチンNa)30mg/kg/dayを2週間経口投与後、化合物A20mg/kg/dayを2週間経口投与で併用した群、及び(3)化合物A20mg/kg/dayを4週間経口投与した群に分けた。各群は、雄2頭、雌2頭とした。各化合物は0.5%メチルセルロースに懸濁し、胃ゾンデ(1ml/kg)を

用いて経口投与した。血漿は投与前、7、14、21及び28日目に16時間絶食したカニクイザルの大腿静脈からヘパリン処理したチューブに採血し、4℃で遠心分離(3000rpm×10min)して調製した。血漿コレス

テロールは酵素法により測定キット(CHO L, Boehringer Mannheim社)を用い日立911型自動分析装置で測定した。結果を〔表1〕及び〔図1〕に示す。

【表1】

	投与28日目の血漿コレステロール値(% of initial)
対照群	100.6±8.92
アラバスタチンNa+化合物A	50.0±3.95
化合物A	65.7±9.36

〔表1〕及び〔図1〕の結果より、化合物A及びアラバスタチンナトリウムの併用投与群が、対照群及び化合物A単独投与群に比べて、優れた血中コレステロール低下作用を有することがわかる。これより、本発明の化合物(I)又はその塩及びHMG-CοA還元酵素阻害化合物の組み合わせが、優れた血中脂質低下作用を有することは明らかである。

【0049】試験例2

クレアチンキナーゼ(CPK)は筋肉組織に存在する酵

素であり、筋肉組織の障害により血中の活性が上昇することが知られている。筋肉組織への各化合物の影響をみる目的で血漿CPK活性を測定した。

〔試験方法〕試験例1で得た血漿を用いてCPK活性を測定キット(CK, Boehringer Mannheim社)を用いて日立911型自動分析装置で測定した。結果を〔表2〕に示す。

【表2】

	投与28日目の血漿CPK活性(IU/l)
対照群	111±67
アラバスタチンNa+化合物A	83±19
化合物A	74±84

〔表2〕より、対照群に比べて、化合物A単独投与群でも、また化合物Aとアラバスタチンナトリウムとの併用投与群においても血漿CPK活性は上昇しないことがわかる。これより、本発明の化合物(I)又はその塩及びHMG-CοA還元酵素阻害化合物の組み合わせが、HMG-CοA還元酵素阻害薬とフィブリン酸誘導体との併用時にみられる重篤なミオパチー等の副作用を示さないことは明らかである。

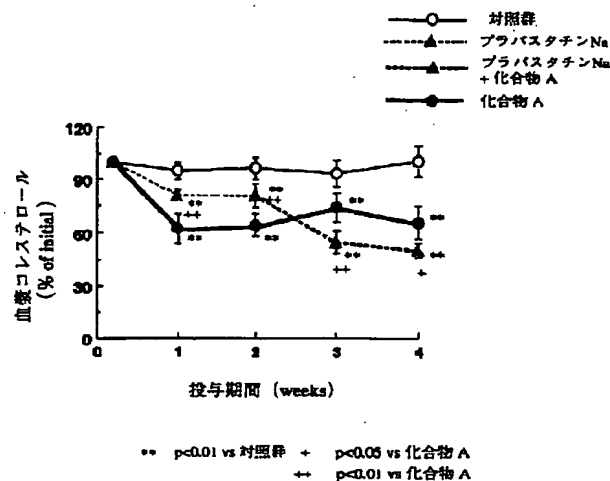
【0050】

【発明の効果】本発明の化合物(I)又はその塩及びHMG-CοA還元酵素阻害化合物を組み合わせる脂質低下剤は、重篤な副作用を示さずに、優れた脂質低下作用を示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】カニクイザルにおける各化合物投与群の血漿コレステロール値の変化を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶
// C 0 7 D 513/16

識別記号

F I
C 0 7 D 513/16